

氏 名	藏城 雅文
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	第 5630 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Reduction of whole PTH/intact PTH ratio as a predictor of bone metabolism in cinacalcet treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (二次性副甲状腺機能亢進症を呈する血液透析患者へのシナカルセト投与において、Whole PTH/Intact PTH 比率の低下は骨代謝状態を予測する)
論文審査委員	主 査 教 授 稲葉 雅章 副 査 教 授 三木 隆己 副 査 教 授 中村 博亮

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】シナカルセトは、副甲状腺ホルモン(PTH)分泌を抑制し、その一部は PTH(1-84)分解による。今回、維持血液透析患者でのシナカルセト効果を判定する因子として、活性型 PTH 比率を示す、Whole PTH(W-PTH)/Intact PTH(I-PTH)比率の有用性を検討した。

【対象】白鷺病院、永山病院で維持血液透析中の二次性副甲状腺機能亢進症患者 39 名（男性 25 名、女性 14 名）を対象とした。

【方法】シナカルセト(25mg)を、1 日 1 回夕食後に 12 週間内服した。血清 I-PTH, W-PTH, 補正 Ca(cCa), Pi に加え、骨代謝マーカーとして BAP, NTX, TRAP5b を投与前、投与 1, 4, 12 週後に測定した。

【結果】cCa、Pi、I-PTH、W-PTH、W-PTH/I-PTH 比率は投与後、有意に漸減した。TRAP5b は NTX に比べ、シナカルセト投与における骨代謝の変化をより正確に反映し、漸減した。W-PTH、I-PTH 減少率（1 週）は、Pi 減少率と有意に相関したが、cCa 減少率とは有意に相関しなかった。Pi、W-PTH 減少率（4,12 週）は TRAP-5b 減少率と有意に相関したが、I-PTH 減少率は TRAP5b 減少率と 12 週でのみ有意に相関した。W-PTH/I-PTH 比率減少率（4,12 週）は TRAP5b 減少率と有意に相関し、W-PTH/I-PTH 比率減少率（4 週）は TRAP5b 減少率（12 週）と正に相関する傾向を示した。4 週目の W-PTH/I-PTH 比率を投与前と比較し上昇群、低下群に二分すると、低下群は上昇群に比べ、有意に 12 週目の TRAP5b が低下した。

【結論】W-PTH、W-PTH/I-PTH 比率は、シナカルセトで増強される PTH 分解促進を評価し、シナカルセトで誘導される骨吸収改善を、I-PTH より正確に反映した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

第三世代の Whole-PTH (W-PTH)測定系は全長型 PTH(1-84)のみを特異的に認識するのに対し、第二世代の Intact-PTH (I-PTH)測定系は、全長型 PTH(1-84)だけでなく、非活性型の N 端断片化 PTH も認識する。W-PTH/I-PTH 比率は、活性型 PTH 比率の指標となり、その比率が低下することは N 端断片化 PTH 比率が増加していることを示している。

以前より当教室では、W-PTH/I-PTH 比率の臨床的意義を研究してきた。血液透析患者、保存期腎不全患者における *in vivo*での検討、ヒト副甲状腺初代培養細胞における *in vitro*での検討において、Ca 濃度の上昇に伴い、N 端断片化 PTH 比率が増加することを報告してきた。

副甲状腺に存在する Ca 受容体の刺激薬であるシナカルセトは、維持透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対し、2007 年臨床使用が承認された。今回、維持血液透析患者での、シナカルセト効果を判定する因子として、W-PTH/I-PTH 比率の有用性を検討した。

シナカルセト(25mg)を、1 日 1 回夕食後に 12 週間内服し、血清 I-PTH, W-PTH, 補正 Ca(cCa), Pi に加え、骨代謝マーカーとして、骨形成マーカーである Bone alkaline phosphatase(BAP), 骨吸収マーカーである N-telopeptide of type-I collagen (NTX), Tartrate-resistant acid Phosphatase (TRAP)5b を投与前、投与 1, 4, 12 週後に測定した。

シナカルセット投与後、cCa、Pi、I-PTH、W-PTH、W-PTH/I-PTH 比率は有意に漸減した。BAP は、一旦上昇し、その後有意に低下した。NTX は低下したものの、時間依存性に乏しかったのに対し、TRAP5b では時間依存性に低下したことから、骨代謝を反映する上で、TRAP5b が NTX に比べ有用と思われた。W-PTH, I-PTH 減少率（1 週）は、Pi 減少率（1 週）と有意に相関したが、cCa 減少率（1 週）とは有意に相関しなかった。Pi、W-PTH 減少率（4,12 週）は TRAP-5b 減少率（4,12 週）と有意に相関したが、I-PTH 減少率は TRAP5b 減少率と 12 週でのみ有意に相関した。W-PTH/I-PTH 比率減少率（4,12 週）は TRAP5b 減少率（4,12 週）と有意に相関し、W-PTH/I-PTH 比率減少率（4 週）は TRAP5b 減少率（12 週）と正に相関する傾向を示した。4 週目の W-PTH/I-PTH 比率を投与前と比較し上昇群、低下群に二分すると、低下群は上昇群に比べ、有意に 12 週目の TRAP5b が低下した。以上のことから W-PTH、W-PTH/I-PTH 比率の低下は、シナカルセットによる N 端断片化 PTH 比率の上昇を評価するため、シナカルセットで誘導される骨吸収抑制を I-PTH の低下より正確に反映されることが判明した。以上の研究結果は、Ca 濃度の上昇に伴い、N 端断片化 PTH 比率が上昇することを示してきたこれまでの研究結果とも合致するものである。

本研究は、血液透析患者へのシナカルセット投与において、W-PTH/I-PTH 比率が骨代謝状態を反映するのみならず、骨代謝状態を予測することを示した重要な臨床的研究である。よって本研究は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。